










**Substituted Phenylimidazolidins, process for their preparation, their use as medicaments and their pharmaceutical compositions containing them**

**Patent number:** EP0580459  
**Publication date:** 1994-01-26  
**Inventor:** GAILLARD-KELLY MARTINE (FR); GOUBET FRANCOIS (FR); PHILIBERT DANIEL (FR); TEUTSCH JEAN-GEORGES (FR)  
**Applicant:** ROUSSEL UCLAF (FR)  
**Classification:**  
- **international:** C07D233/86; C07D235/02; C07D233/88; C07D233/84; C07D233/74  
- **european:** C07D233/76; C07D233/84; C07D233/86; C07D233/88  
**Application number:** EP19930401361 19930528  
**Priority number(s):** FR19920008431 19920708

**Also published as:**

 JP6073017 (A)  
 FR2693461 (A1)  
 EP0580459 (B1)  
 RU2116298 (C1)

**Cited documents:**

 EP0091596  
 EP0001813  
 EP0436426  
 FR2075751  
 US4473393  
more >>

**Abstract of EP0580459**

The subject of the invention is the products of formula (I): in which: R1 represents cyano, nitro or halogen, R2 represents trifluoromethyl or halogen, the -A-B- group is chosen from the radicals in which X represents oxygen or sulphur and R3 is chosen from: - a hydrogen, - alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl or arylalkyl, these radicals optionally being substituted, - trialkylsilyl, - acyl or acyloxy, Y represents oxygen or sulphur or NH, with the exception of the products in which: the -A-B- group represents the radical in which X represents oxygen, R3 represents hydrogen, Y represents oxygen or NH, R2 represents halogen or trifluoromethyl and R1 represents nitro or halogen; the preparation and their application as medicaments, in particular as antiandrogens.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



⑪ Numéro de publication : **0 580 459 A1**

⑫

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑰ Numéro de dépôt : **93401361.6**

⑱ Date de dépôt : **28.05.93**

⑮ Int. Cl.<sup>5</sup> : **C07D 233/86, C07D 235/02,  
C07D 233/88, C07D 233/84,  
C07D 233/74**

⑳ Priorité : **08.07.92 FR 9208431**

㉑ Date de publication de la demande :  
**26.01.94 Bulletin 94/04**

㉒ Etats contractants désignés :  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL  
PT SE**

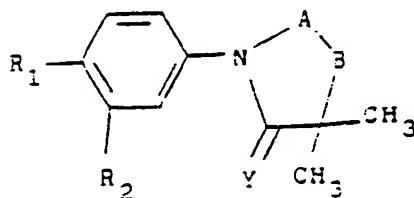
㉓ Demandeur : **ROUSSEL-UCLAF**  
**35, Boulevard des Invalides**  
**F-75007 Paris (FR)**

㉔ Inventeur : **Gaillard-Kelly, Martine**  
**54, rue Notre Dame de Lorette**  
**F-75009 Paris (FR)**  
Inventeur : **Goubet, François**  
**54, rue des Volontaires**  
**F-75015 Paris (FR)**  
Inventeur : **Philibert, Daniel**  
**16, rue Chevalier**  
**F-94210 La Varenne Saint Hilaire (FR)**  
Inventeur : **Teutsch, Jean-Georges**  
**Résidence Lacoisier, Bât 3, 3, rue Lavoisier**  
**F-93500 Pantin (FR)**

㉕ Mandataire : **Vieillefosse, Jean-Claude et al**  
**ROUSSEL UCLAF Département des Brevets**  
**111, Route de Noisy B.P. 9**  
**F-93230 Romainville (FR)**

⑥4 **Nouvelles phénylimidazolidines substituées, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.**

⑥7 L'invention a pour objet les produits de formule (I) :



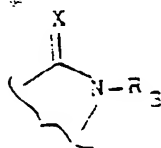
(I)

dans laquelle :

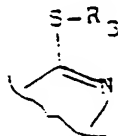
R<sub>1</sub> représente cyano, nitro ou halogène,

R<sub>2</sub> représente trifluorométhyle ou halogène ;

le groupement -A-B- est choisi parmi les radicaux



et



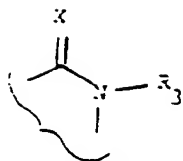
dans lesquels X représente oxygène ou soufre et R<sub>3</sub> est choisi parmi :

- un hydrogène
- alkyle, alkényle, alkynyle, aryle ou aryl-alkyle, ces radicaux étant éventuellement substitués ;
- trialkylsilyle,
- acyle ou acyloxy

Y représente oxygène ou soufre ou NH,  
à l'exception des produits dans lesquels :  
le groupement -A-B- représente le radical

EP 0 580 459 A1

Jouve, 18, rue Saint-Denis, 75001 PARIS



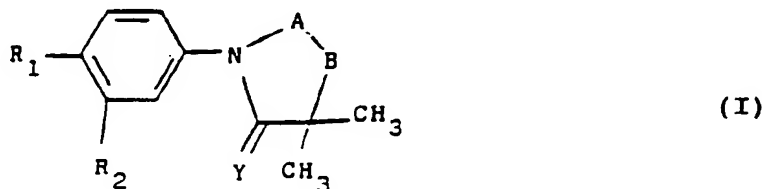
dans lequel X représente oxygène, R<sub>3</sub> représente hydrogène, Y représente oxygène ou NH, R<sub>2</sub> représente halogène ou trifluorométhyle et R<sub>1</sub> représente nitro ou halogène ;  
la préparation, leur application comme médicaments et notamment anti-androgènes.

La présente invention concerne de nouvelles phénylimidazolidines, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

Dans la demande japonaise J 48087030 sont décrites des 3-phényl 2-thiohydantoïnes qui sont présentées comme inhibant la germination de certaines plantes.

Dans le brevet français 2.329.276 sont décrites des imidazolidines qui sont présentées comme possédant une activité antiandrogène. Les produits de ce brevet sont cependant différents des produits de la présente demande de brevet.

La présente invention a donc pour objet les produits de formule générale (I) :



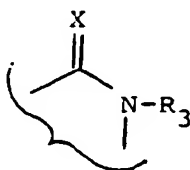
dans laquelle :

$R_1$  représente un radical cyano ou nitro ou un atome d'halogène,  
 $R_2$  représente un radical trifluorométhyle ou un atome d'halogène,  
 le groupement -A-B- est choisi parmi les radicaux



dans lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre et  $R_3$  est choisi parmi les radicaux suivants :

- un atome d'hydrogène,
  - les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, aryle ou arylalkyle ayant au plus 12 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux hydroxy, halogène, mercapto, cyano, acyle ou acyloxy ayant au plus 7 atomes de carbone, aryle, O-aryle, O-alkyle, S-aryle dans lesquels le radical aryle renfermant au plus 12 atomes de carbone est éventuellement substitué, et l'atome de soufre est éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, carboxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino ou un radical hétérocyclique comprenant 3 à 6 chaînons et renfermant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes de soufre, d'oxygène ou d'azote,
  - les radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle étant de plus éventuellement interrompus par un ou plusieurs atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, les radicaux aryle et aralkyle étant de plus éventuellement substitués par un atome d'halogène, par un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy ou trifluorométhyle,
  - les radicaux trialkylsilyle dans lesquels le radical alkyle linéaire ou ramifié comprend au plus 6 atomes de carbone,
  - les radicaux acyle ou acyloxy renfermant au plus 7 atomes de carbone,
- Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un radical =NH,  
 à l'exception des produits dans lesquels le groupement A-B représente le radical :



dans lequel X représente un atome d'oxygène et R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène et Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH et R<sub>2</sub> représente un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle et R<sub>1</sub> représente un radical nitro ou un atome d'halogène.

Pour la définition de R<sub>3</sub> et dans ce qui suit, les définitions utilisées peuvent avoir les valeurs suivantes.

5 Par alkyle ayant au plus 12 atomes de carbone on entend par exemple les valeurs méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, hexyle, isohexyle, sec-hexyle, tert-hexyle, heptyle, octyle, décyle, undécyle, dodécyle, linéaires ou ramifiés.

10 On préfère les radicaux alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaire ou ramifié.

Par alkényle ayant au plus 12 et préférentiellement 4 atomes de carbone on entend par exemple les valeurs suivantes:

vinyle, allyle, 1-propényle, butényle, pentényle, hexényle.

Parmi les valeurs alkényle, on préfère les valeurs allyle ou butényle.

15 Par alkynyle ayant au plus 12 et préférentiellement 4 atomes de carbone on entend par exemple les valeurs suivantes:

éthynyle, propargyle, butynyle, pentynyle ou hexynyle.

Parmi les valeurs alkynyle, on préfère la valeur propargyle.

20 Par aryle on entend les radicaux aryles carbocyclique tels que le phényle ou le naphthyle ou les aryles hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons comportant un ou plusieurs hétéro-atomes choisis de préférence parmi l'oxygène, le soufre et l'azote. Parmi les aryles hétérocycliques à 5 chaînons on peut citer les radicaux furyle, thiényle, pyrrolyle, thiazolyle, oxazolyle, imidazolyle, thiadiazolyle, pyrazolyle, isoxazolyle.

Parmi les aryles hétérocycliques à 6 chaînons on peut citer les radicaux pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle.

25 Parmi les radicaux aryles condensés on peut citer les radicaux indolyle, benzofurannyle, benzothiényne, quinoléinyle.

On préfère le radical phényle.

Par arylalkyle on entend les radicaux résultant de la combinaison des radicaux alkyle cités précédemment éventuellement substitués et les radicaux aryle également cités ci-dessus, éventuellement substitués.

30 On préfère les radicaux benzyle, phényléthyle ou triphénylméthyle.

Par halogène, on entend bien entendu, les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

On préfère les atomes de fluor, de chlore ou de brome.

Comme exemples particuliers de radicaux alkyle substitués par un ou plusieurs halogènes, on peut citer les monofluoro, chloro, bromo ou iodométhyle, les difluoro, dichloro ou dibromométhyle, le trifluorométhyle.

35 Comme exemples particuliers de radicaux aryles ou aralkyles substitués, on peut citer ceux dans lesquels le radical phényle est substitué, par un atome de fluor ou par un radical méthoxy ou trifluorométhyle.

Par radical acyle, on entend de préférence un radical ayant au plus 7 atomes de carbone tel que le radical acétyle, propionyle, butyryle ou benzoyle, mais peut également représenter un radical valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle ou carbamoyle : on peut également citer le radical formyle.

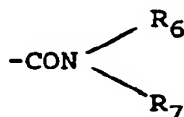
40 Par radical acyloxy, on entend les radicaux dans lesquels les radicaux acyle ont la signification indiquée ci-dessus et par exemple les radicaux acétoxy ou propionyloxy.

Par carboxy estérifié on entend par exemple les radicaux tels que les radicaux alkyloxycarbonyle par exemple méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, butyl ou tert-butyloxycarbonyle, cyclobutyloxy-carbonyle, cyclopentyloxycarbonyle ou cyclohexyloxycarbonyle.

45 On peut également citer des radicaux formés avec les restes esters facilement clivables tels que les radicaux méthoxyméthyle, éthoxyméthyle ; les radicaux acyloxyalkyle tels que pivaloyloxyméthyle, pivaloyloxyéthyle, acétoxyéthyle ou acétoxyéthyle ; les radicaux alkyloxycarbonyloxy alkyle tels que les radicaux méthoxycarbonyloxy méthyle ou éthyle, les radicaux isopropylloxycarbonyloxy méthyle ou éthyle.

Une liste de tels radicaux esters peut-être trouvée par exemple dans le brevet européen EP 0 034 536.

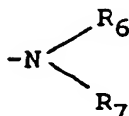
50 Par carboxy amidifié on entend les radicaux du type



dans lesquels les radicaux R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical

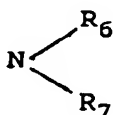
alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle ou tert-butyle.

Parmi les radicaux



on préfère les radicaux amino, mono ou diméthylamino.

Le radical



peut également représenter un hétérocycle qui peut ou non comporter un hétéroatome supplémentaire. On peut citer les radicaux pyrrolyle, imidazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, indolyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle. On préfère les radicaux pipéridino, ou morpholino.

Par carboxy salifié on entend les sels formés par exemple avec un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut également citer les sels formés avec les bases organiques telles que la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine.

On préfère le sel de sodium.

Par radical alkylamino on entend les radicaux méthylamino, éthylamino, propylamino ou butyl, linéaire ou ramifié, amino. On préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone, les radicaux alkyle peuvent être choisis parmi les radicaux alkyle cités ci-dessus.

Par radical dialkylamino on entend par exemple les radicaux diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino. Comme précédemment on préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone choisis dans la liste indiquée ci-dessus.

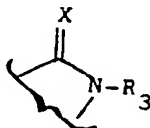
Par radical hétérocyclique renfermant un ou plusieurs hétéroatomes, on entend par exemple les radicaux monocycliques, hétérocycliques saturés tels que les radicaux oxirannyle, oxolannyle, dioxolannyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle ou morpholinyle.

Par radicaux alkyle, alkényle, ou alkynyle éventuellement interrompus par un hétéroatome choisis parmi les atomes de soufre, d'oxygène ou d'azote, on entend les radicaux comprenant un ou plusieurs de ces atomes, identiques ou différents dans leur structure. Ces hétéroatomes ne pouvant évidemment pas être situés à l'extrémité du radical. On peut citer par exemple les radicaux alkoxyalkyle tels que méthoxyméthyle, méthoxyéthyle, méthoxypropyle, et méthoxybutyle ou encore les radicaux alkoxy alkoxyalkyle tels que méthoxyéthoxyméthyle.

Par radical trialkylsilyle dans lequel le radical alkyle comprend au plus 6 atomes de carbone, on entend par exemple, les radicaux triméthylsilyle, triéthylsilyle, (1,1-diméthyl-éthyl) diméthylsilyle.

Lorsque les produits de formule (I) comportent un radical amino salifiable par un acide il est bien entendu que ces sels d'acides font également partie de l'invention. On peut citer les sels fournis avec les acides chlorhydrique en méthanesulfonique par exemple.

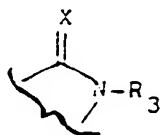
L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle Y représente un atome d'oxygène à l'exception des produits dans lesquels le groupement -A-B- représente le radical :



dans lequel X représente un atome d'oxygène et R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> représente un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle et R<sub>1</sub> représente un radical nitro ou un atome d'halogène.

Parmi ces produits, l'invention a particulièrement pour objet ceux dans lequel le groupement -A-B- représente le radical :

5



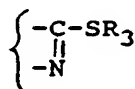
10 dans lequel X représente un atome de soufre et R<sub>3</sub> a la signification indiquée précédemment.

Parmi ces produits, l'invention a particulièrement pour objet ceux dans lesquels R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxy ou méthoxy.

15 Parmi ces produits, l'invention a tout particulièrement pour objet ceux dans lesquels R<sub>1</sub> représente un radical cyano ou un atome d'halogène et notamment un atome de chlore.

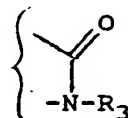
L'invention a aussi particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle le groupement -A-B- représente un groupement :

20



ou un groupement :

25



30

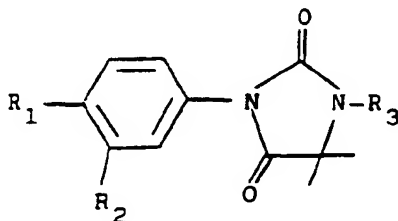
35 dans lequel R<sub>3</sub> représente un radical alkyle ou alkényle ayant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué et éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre éventuellement oxydé, ou R<sub>3</sub> représente un radical aralkyle éventuellement substitué, ou un radical acyle ou un radical trialkylsilyle.

Parmi ces produits, l'invention a plus particulièrement pour objet ceux dans lesquels R<sub>3</sub> représente un radical alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un atome d'halogène, un radical hydroxy, carboxy libre ou estérifié, un radical hétérocycle, un radical O-aralkyle ou S-aryle dans lequel le radical aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux alkoxy et l'atome de soufre est éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone et tout particulièrement ceux dans lesquels R<sub>3</sub> représente un radical alkyle renfermant 2 à 4 atomes de carbone substitué par un atome de chlore ou par un radical éthoxycarbonyl, tertbutoxycarbonyl ou cyclopentyloxycarbonyl, 4-fluorophénylthio éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, morpholino, phénylméthoxy, triphénylméthoxy ou méthylsulfonyloxy.

45 Parmi ces produits, l'invention a également plus particulièrement pour objet ceux dans lesquels R<sub>3</sub> représente un radical acétyl, benzoyl ou (1,1-diméthyléthyl) diméthylsilyl.

La présente invention a encore pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus et répondant à la formule (I') :

50



55

(I')

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont la signification indiquée ci-dessus à l'exception des produits dans lesquels  $R_1$  représente un radical nitro,  $R_2$  représente un radical trifluorométhyle et  $R_3$  représente un atome d'hydrogène.

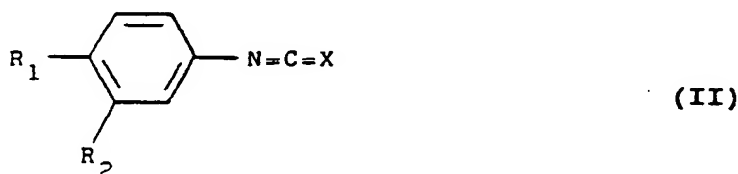
Parmi ces produits, la présente invention a aussi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle  $R_1$  représente un radical nitro et  $R_3$  représente un radical alkyle ou alkényle ayant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical carboxy libre estérifié ou salifié.

Parmi les produits préférés de l'invention, on peut citer plus précisément les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dont les noms suivent :

- le 4-[4,4-diméthyl 3-(2-hydroxyéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- le 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(4-hydroxybutyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- le 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- l'acide 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinebutanoïque.

L'invention a aussi pour objet un procédé de préparation des produits de formule générale (I) telle que définie ci-dessus caractérisé en ce que :

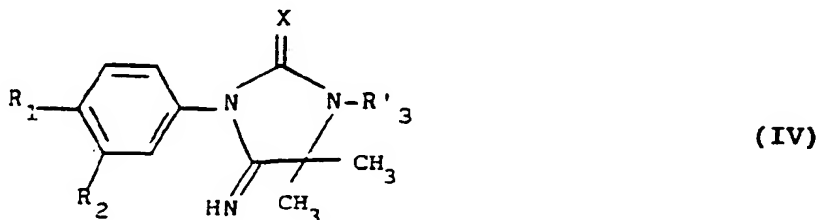
soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $X$  ont la signification indiquée ci-dessus, avec un produit de formule (III) :



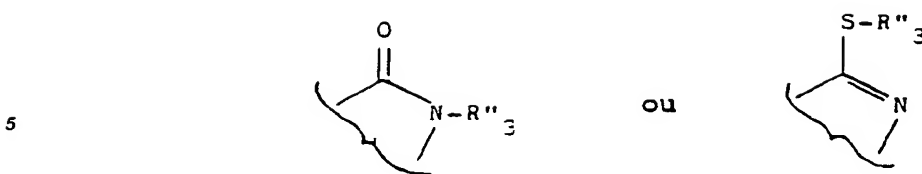
dans laquelle  $R'_3$  a les valeurs indiquées ci-dessus pour  $R_3$  dans lequel les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et étant entendu que si  $R_1$  représente un radical nitro ou un atome d'halogène, si  $R_2$  représente un atome d'halogène ou un radical  $CF_3$  et  $X$  représente un atome d'oxygène,  $R'_3$  ne peut pas représenter un atome d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule (IV) :



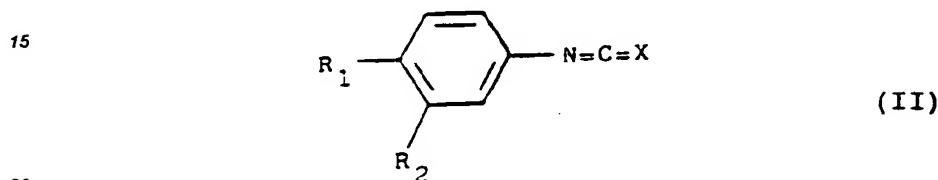
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X$  et  $R'_3$  ont la signification précédente, produits de formule (IV) que, si nécessaire ou si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R'_3$  ;
- b) réaction d'hydrolyse du groupement  $>C=NH$  en fonction cétone et le cas échéant transformation du groupement  $>C=S$  en groupement  $>C=O$  ;
- c) réaction de transformation du ou des groupements  $>C=O$  en groupement  $>C=S$  ;
- d) action sur les produits de formule (IV) dans laquelle  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène, et après hydrolyse au groupement  $>C=NH$  en fonction cétone d'un réactif de formule  $Hal-R''_3$  dans laquelle  $R''_3$  a les valeurs de  $R'_3$  à l'exception de la valeur hydrogène et  $Hal$  représente un atome d'halogène pour obtenir des produits de formule (I) dans laquelle le groupement -A-B- représente le groupement

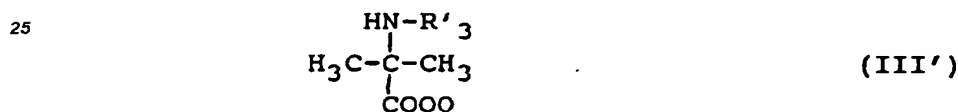




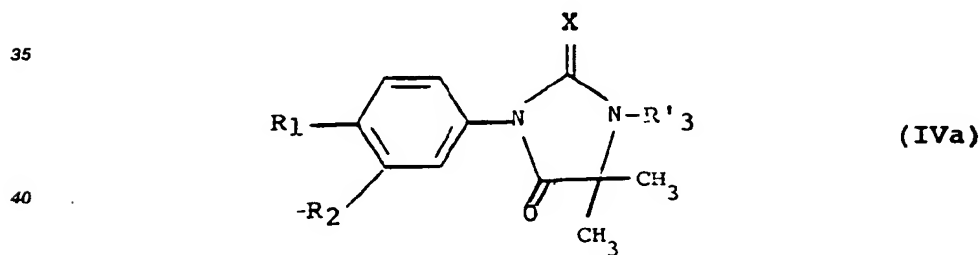
10 dans lesquels  $R''_3$  a la signification indiquée précédemment puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R''_3$  ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification, soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et X ont la signification indiquée ci-dessus, avec un produit de formule (III') :



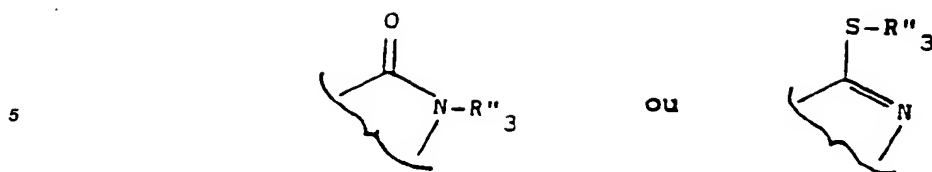
30 dans laquelle  $R'_3$  a la signification indiquée ci-dessus et Q représente soit un atome de métal alcalin par exemple le sodium ou un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (IVa) :



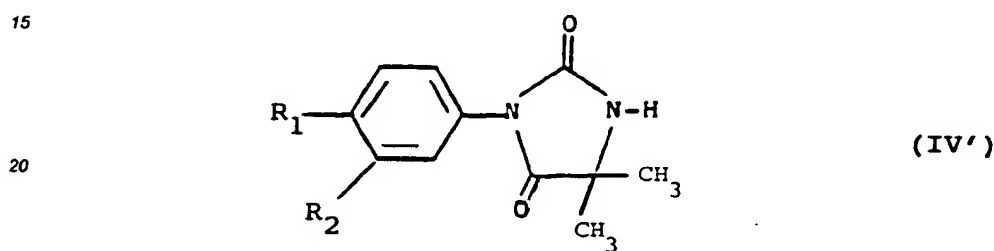
45 dans laquelle X,  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R'_3$  ont la signification indiquée ci-dessus que si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- 50 a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R'_3$  ;  
 b) réaction de transformation du ou des groupements  $>C=O$  en groupement  $>C=S$  ou le cas échéant du groupement  $>C=S$  en groupement  $>C=O$  ;  
 c) action sur les produits de formule (IVa) dans laquelle  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène, d'un réactif de formule  $Hal-R''_3$  dans laquelle  $R''_3$  a les valeurs de  $R'_3$  à l'exception de la valeur hydrogène et Hal représente un atome d'halogène pour obtenir des produits de formule (I) dans laquelle le groupement -A-B- représente le groupement :

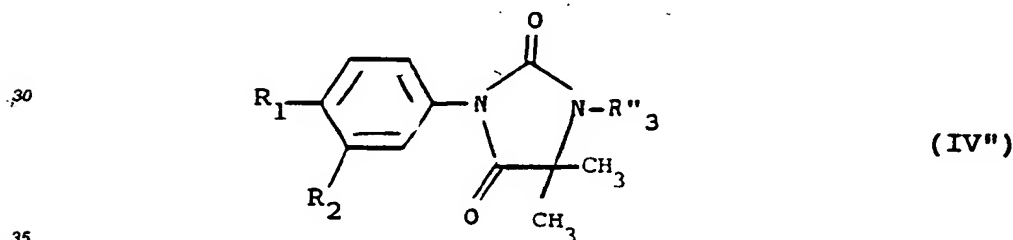
55



10 dans lesquels  $R''_3$  a la signification indiquée précédemment puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R''_3$  ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification, soit l'on fait agir un réactif de formule  $\text{Hal-R''}_3$  dans laquelle Hal et  $R''_3$  ont les valeurs indiquées précédemment sur un produit de formule (IV') :



25 pour obtenir un produit de formule (IV'') :



produit de formule (IV'') que, si nécessaire ou si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes dans un ordre quelconque :

- 40 a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R''_3$  puis le cas échéant action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification ;  
b) réaction de transformation du ou des groupements  $>\text{C=O}$  en groupements  $>\text{C=S}$ .

L'action des produits de formule (II) avec les produits de formule (III) est effectuée de préférence dans un solvant organique tel que le tétrahydrofurane ou le dichloroéthane mais on peut également utiliser l'éther éthylique ou l'éther isopropylique.

45 On opère en présence d'une base tertiaire telle que la triéthylamine ou encore la pyridine ou la méthyléthylpyridine.

Les éventuelles fonctions réactives que peut comporter  $R_3$  et qui sont éventuellement protégées dans le produit de formule (III), (IVa) ou (IV'') sont les fonctions hydroxy ou amino. On utilise pour protéger ces fonctions des groupements protecteurs usuels. On peut citer par exemples les groupements protecteurs suivants du radical amino : tert-butyle, tert-amyle, trichloroacétyle, chloroacétyle, benzhydryle, trityle, formyle, benzyloxy-carbonyle.

Comme groupement protecteur du radical hydroxy on peut citer les radicaux tels que formyle, chloroacétyle, tétrahydropyranylle, triméthylsilyle, tert-butyl diméthylsilyle.

55 Il est bien entendu que la liste ci-dessus n'est pas limitative et que d'autres groupements protecteurs, par exemple connus dans la chimie des peptides peuvent être utilisés. Une liste de tels groupements protecteurs se trouve par exemple dans le brevet français BF 2.499.995 dont le contenu est incorporé ici par référence.

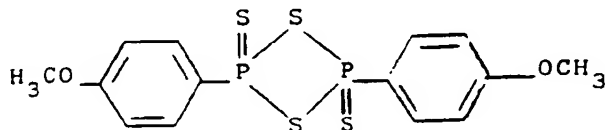
Les réactions éventuelles d'élimination des groupements protecteurs sont effectuées comme indiqué dans ledit brevet BF 2.499.995. Le mode préféré d'élimination est l'hydrolyse acide à l'aide des acides choisis parmi

les acides chlorhydrique, benzène sulfonique ou para toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique. On préfère l'acide chlorhydrique.

La réaction éventuelle d'hydrolyse du groupement  $>C=NH$  en groupement cétone est également effectuée de préférence à l'aide d'un acide tel que l'acide chlorhydrique aqueux par exemple au reflux.

Lorsque l'hydrolyse du groupement  $>C=NH$  en groupement cétone est effectuée sur une molécule comportant également un groupement  $>C=S$ , celui-ci peut être transformé en groupement  $>C=O$ . Le radical OH libre que peut comporter éventuellement  $R_3$  peut être alors transformé en radical SH.

La réaction de transformation du ou des groupements  $>C=O$  en groupement  $>C=S$  est effectuée à l'aide du réactif dit de Lawesson de formule :



qui est un produit commercialisé par exemple par la firme FLUKA et dont l'utilisation est décrite par exemple dans la publication : Bull. Soc. Chim. Belg. vol 87, N° 3, (1987) p. 229.

Lorsque l'on veut transformer deux fonctions  $>C=O$  en deux fonctions  $>C=S$  on opère en présence d'un excès de réactif de Lawesson. Il en est de même lorsque l'on part d'une molécule comportant une fonction  $>C=S$  et une fonction  $>C=O$  et que l'on veut transformer ladite fonction  $>C=O$  en fonction  $>C=S$ .

Par contre lorsque l'on part d'une molécule comportant deux fonctions  $>C=O$  et que l'on veut obtenir un produit ne comportant qu'une seule fonction  $>C=S$ . On opère en présence d'un déficit de réactif de Lawesson. On obtient alors en général un mélange de trois produits : chacun des deux produits comportant une fonction  $>C=O$  et une fonction  $>C=S$  et le produit comportant deux fonctions  $>C=S$ . Ces produits peuvent être ensuite séparés par les méthodes usuelles telles que la chromatographie.

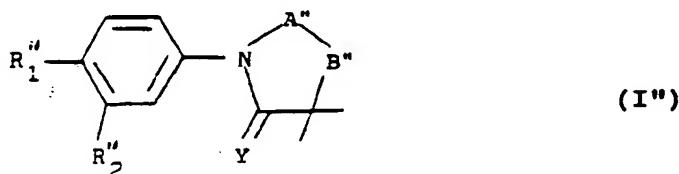
L'action sur les produits de formules (IV), (IVa) ou (IV') du réactif de formule  $Hal-R''_3$  est effectuée en présence d'une base forte telle que l'hydruide de sodium ou de potassium. On peut opérer par réaction de transfert de phase en présence de sels d'ammonium quaternaires tels que le tert-butyl ammonium.

- Les groupements protecteurs que peut porter le substituant  $R''_3$  pouvant être par exemple un de ceux précédemment cités pour  $R_3$ . Les réactions d'élimination des groupements protecteurs s'effectuent dans les conditions indiquées ci-dessus. Un exemple d'élimination du groupement tertbutyldiméthylsilyle au moyen de l'acide chlorhydrique est donné ci-après dans les exemples.
- L'estérification éventuelle des produits de formule (I) dans laquelle  $R''_3$  comporte un radical OH libre est effectuée dans des conditions classiques. On peut utiliser par exemple un acide ou un dérivé fonctionnel, par exemple un anhydride tel que l'anhydride acétique en présence d'une base telle que la pyridine.

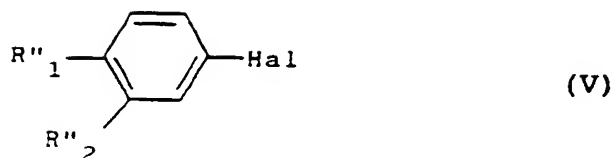
L'estérification ou la salification éventuelle des produits de formule (I) dans laquelle  $R''_3$  représente un groupement COOH est effectuée dans les conditions classiques connues de l'homme du métier.

- L'amidification éventuelle des produits de formule (I) dans laquelle  $R''_3$  comporte un radical COOH est effectuée dans des conditions classiques. On peut utiliser une amine primaire ou secondaire sur un dérivé fonctionnel de l'acide par exemple un anhydride symétrique ou mixte.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I'') :



dans laquelle  $R''_1$ ,  $R''_2$ ,  $-A''-B''-$  ont les significations indiquées ci-dessus pour  $R_1$ ,  $R_2$  et  $-A-B-$  étant entendu que lorsque  $-A''-B''-$  représente un groupement  $-CO-N(R''_3)-$  dans lequel  $R''_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant au plus 7 atomes de carbone et Y représente un atome d'oxygène,  $R''_1$  représente un radical cyano, ce procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (V) :



10 dans laquelle  $R''_1$  et  $R''_2$  ont les significations précédentes et Hal représente un atome d'halogène avec un produit de formule (VI) :



20 dans laquelle -A''-B''- et Y ont la signification indiquée ci-dessus, la réaction s'effectuant en présence d'un catalyseur et éventuellement d'un solvant.

En ce qui concerne les produits de formule (V), le terme Hal désigne de préférence l'atome de chlore, mais peut aussi représenter un atome de brome ou d'iode.

25 Le rôle du catalyseur est vraisemblablement de piéger l'halogénure d'hydrogène qui se dégage et ainsi de faciliter la réaction de condensation du produit de formule (V) avec le produit de formule (VI) pour donner le produit recherché.

L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est un métal sous forme native ou oxydée ou une base.

30 Le catalyseur utilisé peut être un métal sous forme native, sous forme d'oxyde métallique ou encore sous forme de sels métalliques. Le catalyseur peut également être une base. Quand le catalyseur utilisé est un métal, ce métal peut être du cuivre ou du nickel.

Les sels métalliques peuvent être un chlorure ou un acétate.

Quand le catalyseur est une base, cette base peut être par exemple la soude ou la potasse et on peut, si désiré, ajouter au milieu réactionnel du diméthylsulfoxyde.

35 L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est choisi parmi l'oxyde cuivreux, l'oxyde cuivrique, le cuivre sous forme native et une base telle que la soude ou la potasse.

Le cuivre sous forme native utilisé comme catalyseur est préférentiellement sous forme de poudre.

L'invention a particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est l'oxyde cuivreux.

40 Le solvant utilisé est préférentiellement choisi parmi des éthers à haut point d'ébullition tels que, par exemple, l'oxyde de phényle, le diglyme, le triglyme et le diméthylsulfoxyde mais peut être également, par exemple, une huile à haut point d'ébullition telle que la paraffine ou la vaseline.

45 L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que l'on opère en présence d'un solvant de type éther tel que l'oxyde de phényle, le diglyme, le triglyme ou le diméthylsulfoxyde.

L'invention a tout particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le solvant utilisé est l'oxyde de phényle ou le triglyme.

Le procédé de préparation du produit recherché, défini ci-dessus peut être réalisé sous pression ou à la pression atmosphérique, à une température préférentiellement élevée.

50 L'invention a ainsi pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée à une température supérieure à 100°C et de préférence supérieure à 150°C.

L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée pendant plus de 2 heures.

55 L'invention a très précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée en présence d'oxyde cuivreux, dans le triglyme, à une température supérieure ou égale à 200°C et pendant plus de 3 heures.

Les produits objets de la présente invention sont doués de propriétés pharmacologiques intéressantes ; on a constaté notamment qu'ils inhibaient les effets des androgènes sur les récepteurs périphériques.

Des tests donnés dans la partie expérimentale illustrent cette activité anti-androgène.

Du fait de cette activité anti-androgène, les produits de l'invention peuvent être utilisés en thérapeutique chez les adultes sans avoir à redouter certains effets d'une castration chimique.

Ces propriétés rendent les produits de formule générale (I) de la présente invention utilisables comme médicaments pour le traitement des adénomes et des néoplasies de la prostate ainsi que pour lutter contre l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Ces propriétés rendent les produits de formule générale (I) également utilisables dans le traitement des tumeurs bénignes ou malignes dont les cellules contiennent notamment des récepteurs androgènes. On peut en particulier citer principalement les cancers du sein, du cerveau, de la peau et des ovaires mais également les cancers de la vessie, du système lymphatique, du rein, du foie.

Les produits de formule générale (I) de l'invention trouvent également leur utilisation dans le traitement de l'hirsutisme, de l'acné, de la séborrhée, de l'alopécie androgénique, de l'hyperpilosité ou hirsutisme.

Les produits de formule (I) peuvent donc être utilisés en dermatologie : ils peuvent être utilisés seuls ou en association. Ils peuvent être associés notamment avec un produit antibiotique tels que les dérivés de l'acide azélaïque, fusidique, l'érythromycine ou avec un dérivé des rétinoïdes pour le traitement de l'acné, ou avec un inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase tel que le (5 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-1,1-diméthyléthyl 3-oxo 4-aza-androst-1-ène 17-carboxamide (ou Finastéride Merck, 11<sup>ème</sup> ed.) ou l'acide azélaïque ou un agent bloquant des récepteurs androgènes pour le traitement de l'acné, de l'alopécie ou de l'hirsutisme, ou avec un produit stimulant la croissance des cheveux tel que le Minoxidil pour le traitement de l'alopécie.

Les produits de formule (I) peuvent également être utilisés dans le domaine vétérinaire.

Les produits de formule (I), sous forme de produits radioactifs peuvent encore être utilisés en diagnostic comme marqueurs spécifiques des récepteurs androgènes. Comme produits radioactifs, on peut utiliser par exemple, des produits marqués au tritium, au carbone 14 ou encore à l'iode 125.

L'invention a donc pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits de formule générale (I) pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a particulièrement pour objet l'application à titre de médicaments, des produits dont les noms suivent :

- le 4-[4,4-diméthyl 3-(2-hydroxyéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- le 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(4-hydroxybutyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- le 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- l'acide 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinebutanoïque.

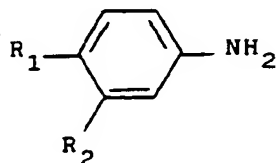
Les produits peuvent être administrés par voie parentérale, buccale, perlinguale, rectale ou topique.

L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, un au moins des médicaments de formule générale (I).

Ces compositions peuvent être présentées sous forme de solutions ou de suspensions injectables, de comprimés, de comprimés enrobés, de capsules, de sirops, de suppositoires, de crèmes, de pommades et de lotions. Ces formes pharmaceutiques sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions, tels que les véhicules aqueux ou non, le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La dose usuelle, variable selon le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 10 mg à 500 mg par jour chez l'homme, par voie orale.

Les produits de formule (II) utilisés au départ de l'invention peuvent être obtenus par action du phosgène lorsque X représente un atome d'oxygène ou du thiophosgène lorsque X représente un atome de soufre sur l'amine correspondante de formule (A) :



(A)

Un exemple d'une telle préparation est donné ci-après dans la partie expérimentale. Un produit de ce type est décrit également dans le brevet français BF 2.329.276.

Les amines de formule (A) sont décrites dans le brevet européen EP 0.002.892 ou le brevet français BF 2.142.804.

Les produits de formule (III) ou (III') sont connus ou peuvent être préparés à partir de la cyanhydrine correspondante selon le procédé décrit dans la publication : J. Am. Chem. Soc. (1953), 75, 4841.

Les produits de formule (III) dans lesquels  $R'_3$  est différent d'un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par action d'un produit de formule  $R''_3$ -Hal sur le 2-cyano 2-amino propane dans les conditions énoncées ci-dessus pour l'action de  $R''_3$  Hal sur les produits de formule (IV). Un exemple de préparation de ce type est décrit dans la référence :

- Jilek et Coll. Collect. Czech. Chem. Comm. 54(8) 2248 (1989).

Les produits de formule (IV') sont décrits dans le brevet français BF 2.329.276.

Les produits de départ de formules (V) et (VI), sur lesquels s'exerce un procédé, objet de l'invention, pour l'obtention des produits de formule (I), sont connus et disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme de métier.

La préparation de produits de formule (VI) est décrite notamment dans les publications suivantes :

- Zhur. Prékad. Khim. 28, 969-75 (1955) (CA 50), 4881a, 1956)

- Tétraédron 43, 1753 (1987)

- J. Org. Chem. 52, 2407 (1987)

- Zh. Org. Khim. 21, 2006 (1985)

- J. Fluor. Chem. 17, 345 (1981)

ou dans les brevets :

- allemand DRP 637.318 (1935)

- européen EP 0.130.875

- japonais JP 81.121.524.

Les produits de formule (VI) qui sont des dérivés de l'hydantoïne sont largement utilisés et cités dans la littérature comme par exemple dans les articles suivants :

- J. Pharm. Pharmacol., 67, Vol. 19(4), p. 209-16 (1967)

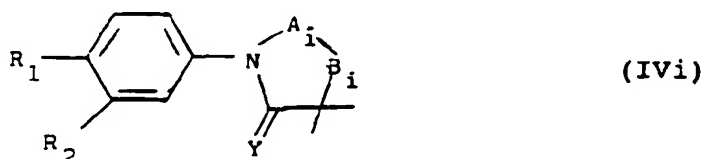
- Khim. Farm. Zh., 67, Vol. 1 (5) p. 51-2

- Brevet allemand 2.217.914

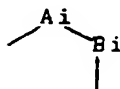
- Brevet européen 0.091.596

- J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, p. 219-21 (1974).

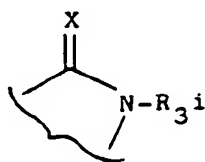
L'invention a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits industriels nouveaux utilisables comme intermédiaires pour la préparation des produits de formule générale (I), les produits de formule (IVi) :



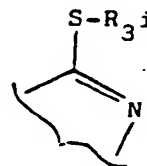
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et Y ont les significations indiquées ci-dessus et le groupement :



est choisi parmi les radicaux :



et



dans lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre et  $R_{3i}$  est choisi parmi les valeurs de  $R_3$  compor-

tant une fonction réactive protégée.

Parmi les fonctions réactives protégées on peut citer les fonctions hydroxyle et amino. Ces fonctions peuvent être protégées comme indiqué ci-dessus pour le substituant R<sub>3</sub>.

**5 EXEMPLE 1 : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(4-hydroxy butyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

**a) Condensation**

10 A une suspension de 104 mg d'hydrure de sodium dans 0,8 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, on ajoute 600 mg de 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile obtenu comme à l'exemple 8 de la demande de brevet européen n° 0 494 819 dans 5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide en maintenant la température inférieure à 20°C. Après 10 minutes d'agitation, on ajoute 445 mg de 4-chloro t-butyl diméthylsilyléther et 300 mg d'iodure de sodium. On chauffe 16 heures à 50°C, refroidit à température ambiante, ajoute 87 mg d'hydrure de sodium puis de nouveau 400 mg de l'éther chloré et 267 mg d'hydrure de sodium, et chauffe 1 heure supplémentaire. On ramène à température ambiante, verse sur 60 cm<sup>3</sup> d'eau contenant 600 mg de phosphate monopotassique. On extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétone (99-1)), recueille 526 mg de produit utilisé tel quel pour le stade suivant le clivage.

20 On mélange le produit obtenu ci-dessus dans 5 cm<sup>3</sup> de méthanol et 1,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On agite 40 minutes à température ambiante, verse sur 30 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore le solvant. Après chromatographie du résidu sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétone (9-1) on récupère les fractions rf = 0,15 et après recristallisation dans l'éther isopropylique, on obtient 307 mg de produit attendu. F = 102-103°C.

25

Analyse C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> = 369,35				
	C %	H %	F %	N %
Calculé	55,28	4,91	15,43	11,38
Trouvé	55,2	4,9	15,3	11,1

30

**Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)**

35 OH 3628 cm<sup>-1</sup>  
C≡N 2236 cm<sup>-1</sup>  
C=O 1778-1724 cm<sup>-1</sup>  
Aromatiques 1615-1575-1505 cm<sup>-1</sup>

Préparation du 4-chloro t-butyl diméthylsilyléther utilisé au départ de l'exemple 58.

40 On mélange sous agitation 9,9 cm<sup>3</sup> de 4-chloro 1-butanol et 24,3 g d'imidazole dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On ajoute goutte à goutte à une température inférieure à 20°C, 2,82 g de chlorure de terbuthylidiméthylsilyle, dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, agite 18 heures à température ambiante, essore, rince au tétrahydrofurane et élimine le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle (95-5)) et recueille 17,5 g de produit attendu.

**45 EXEMPLE 2 : 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidineacétate de (1,1-diméthyl) éthyle**

A une suspension de 78 mg d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile et 0,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, on ajoute 450 mg du produit obtenu à l'exemple 8 de la demande de brevet européen n° 0 494 819 en solution dans 4 cm<sup>3</sup> de diméthyl formamide. On agite 15 minutes puis ajoute lentement sans dépasser 30°C 0,22 cm<sup>3</sup> de bromoacétate de terbuthyle. On agite 16 heures, verse sur 50 g d'un mélange eau + glace (1-1), ajoute 0,5 g de phosphate monopotassique et extrait à l'éther. On lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore à sec on recueille 1,1 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétone (99-1)). On obtient 425 mg de produit attendu. F = 122-123°C. Rf = 0,28 (éluant chlorure de méthylène-acétone (99-1))

55

**Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)**

C=O 1788-1729 cm<sup>-1</sup> (hydantoïne) 1745 cm<sup>-1</sup> (ester)

C≡N 2235 cm<sup>-1</sup>  
Aromatiques 1616-1505 cm<sup>-1</sup>

Spectre UV (EtOH)

Max. 258 nm  $\epsilon = 16100$

5 Infl. 277 nm  $\epsilon = 6000$

Infl. 285 nm  $\epsilon = 3000$

**EXEMPLE 3 : 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidineacétate de cyclopentyle**

10

On refroidit à -10°C une solution comprenant 355 mg de produit obtenu à l'exemple 9 de la demande de brevet européen n° 0 494 819, 49 mg de 4-diméthylaminopyridine, 130 mg de cyclopentanol dans 6,5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène puis ajoute 226 mg de dicyclohexylcarbodiimide dans 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On laisse revenir à température ambiante, agite 25 minutes, chauffe 2 heures au reflux, ramène à température

15

ambiante, filtre et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (99-1)) et obtient 281 mg de produit attendu.

R<sub>f</sub> = 0,25 (éluant chlorure de méthylène-acétone (99-1))

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

20 C=O 1786-1729 cm<sup>-1</sup> (hydantoïne) 1748 cm<sup>-1</sup> (ester)

C≡N 2235 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques 1615-1602-1576-1505 cm<sup>-1</sup>

Spectre UV (EtOH)

Max. 258 nm  $\epsilon = 16800$

25 Infl. 276 nm  $\epsilon = 5800$

Infl. 286 nm  $\epsilon = 3000$

**EXEMPLE 4 : 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinebutanoate d'éthyle**

30

On opère comme à l'exemple 2 en utilisant au départ le produit obtenu à l'exemple 8 de la demande de brevet européen n° 0 494 819 et du 4-bromobutyrate d'éthyle. On obtient le produit attendu. F = 66-67°C.

R<sub>f</sub> = 0,16 (éluant chlorure de méthylène-acétone (99-1))

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

35 C=O 1770-1726 cm<sup>-1</sup>

C≡N 2235 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques 1616-1576-1505 cm<sup>-1</sup>

Spectre UV (EtOH)

Max. 260 nm  $\epsilon = 15500$

40 Infl. 277 nm  $\epsilon = 7000$

Infl. 286 nm  $\epsilon = 3600$

**EXEMPLE 5 : acide 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinebutanoïque**

45

On agite pendant 3 heures à température ambiante, 1 g de produit obtenu à l'exemple 4 dans 20 cm<sup>3</sup> de méthanol en présence de 3 cm<sup>3</sup> de soude 2N. On verse sur 20 cm<sup>3</sup> d'eau, acidifie à pH = 1, à l'aide de 7 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique N, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On obtient 863 mg de produit brut (F = 179-180°C) que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol (92,5-7,5)). Après recristallisation dans l'isopropanol, on récupère 614 mg de produit attendu. F = 184-185°C.

50

R<sub>f</sub> = 0,25 (éluant : chlorure de méthylène-méthanol (92,5-7,5)).

Spectre IR (nujol)

55 C=O 1770-1753-1735-1712-1690-1645 cm<sup>-1</sup>

C≡N 2230 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques 1613-1587-1533-1502 cm<sup>-1</sup>



**EXEMPLE 6 : 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinebutanoate de (1,1-diméthyl) éthyle**

En effectuant l'estérification du produit obtenu à l'exemple 5, au moyen du terbutanol, en présence de di-cyclohexylcarbodiimide et de diméthylamino pyridine, comme indiqué à l'exemple 3, on obtient le produit attendu.

F = 96°-97°C.

Rf = 0,32 (éluant chlorure de méthylène-acétone (98-2)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O 1779-1725 cm<sup>-1</sup>

C≡N 2235 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques 1616-1576-1505 cm<sup>-1</sup>

Spectre UV (EtOH)

Max. 261 nm ε = 15600

Infl. 276 nm ε = 7800

Infl. 286 nm ε = 3700

**EXEMPLE 7 : 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinebutanoate de cyclopentyle**

En opérant comme à l'exemple 6, en utilisant du cyclopentanol, on obtient le produit attendu. F = 85-86°C.

Rf = 0,33 (éluant : chlorure de méthylène-acétone (98-2)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O 1779-1728 cm<sup>-1</sup>

C≡N 2236 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques 1616-1578-1505 cm<sup>-1</sup>

Spectre UV (EtOH)

Max. 261 nm ε = 16000

Infl. 277 nm ε = 7600

Infl. 286 nm ε = 3700

**EXEMPLE 8 : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-((4-fluorophényl) thio) éthyl) 1-imidazolidinyl 2-(trifluorométhyl) benzonitrile****a) Formation du phénolate**

Dans une suspension de 80 mg d'hydrure de sodium dans 0,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, on ajoute à une température inférieure à 28°C, 0,16 cm<sup>3</sup> de 4-fluorothiophénol dans 1,6 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide et maintient la solution sous agitation pendant 10 minutes.

**b) Substitution**

A la solution obtenue ci-dessus, on ajoute 548 mg de 4-[4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-chloroéthyl) 1-imidazolidinyle] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile obtenu comme indiqué à l'exemple 50 de la demande de brevet européen n° 0 494 819 en solution dans 4 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, agite 2 heures, verse sur 50 cm<sup>3</sup> d'eau contenant 0,5 g de phosphate monopotassique et extrait à l'éther. On lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. Après chromatographie du résidu sur silice (éluant : cyclohexaneacétate d'éthyle (75-25)), on obtient 570 mg de produit attendu. F = 93-94°C.

rf = 0,29 (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (75-25)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O 1780-1726 cm<sup>-1</sup>

C≡N 2238 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques 1616-1579-1506 cm<sup>-1</sup>

(fluorophényl) thio 1591-1492 cm<sup>-1</sup>

Spectre UV (EtOH)

Max. 254 nm ε = 18600

Infl. 277 nm ε = 7500

Infl. 286 nm ε = 4200

**EXEMPLE 9 : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-((4-fluorophényl) sulfonyl) éthyl) 1-imidazolidinyl 2-(tri-fluorométhyl) benzonitrile**

On ajoute goutte à goutte, à une température inférieure à 29°C, 1,21 g d'acide métachloroperbenzoïque dans 24 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène à 222 mg de produit obtenu à l'exemple 8 dans 4,4 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Après 30 minutes d'agitation, on verse sur 30 cm<sup>3</sup> de thiosulfate de sodium (0,5 M/l), agite 10 minutes, décante et extrait au chlorure de méthylène. On lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et évapore le solvant. Après chromatographie du résidu sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (1-1)), on obtient 220 mg de produit que l'on cristallise dans l'isopropanol. On récupère 196 mg de produit attendu. F = 155-156°C.

R<sub>f</sub> = 0,22 (éluant acétate d'éthyle-cyclohexane (1-1)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O 1783-1727 cm<sup>-1</sup>

C≡N 2236 cm<sup>-1</sup>

15 Aromatiques 1615-1593-1505-1497 cm<sup>-1</sup>

SO<sub>2</sub> 1314-1150 cm<sup>-1</sup>

Spectre UV (EtOH)

Max. 258 nm ε = 16700

Infl. 286 nm

**EXEMPLE 10 : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-((4-fluorophényl) sulfinyl) éthyl) 1-imidazolidinyl 2-(tri-fluorométhyl) benzonitrile**

On agite pendant 30 minutes à température ambiante, 222 mg de produit obtenu à l'exemple 8, dans 15 cm<sup>3</sup> de méthanol en présence de 5 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de métaperiodate de sodium (0,1 M/l). On chauffe 1 heure à 40°C la suspension obtenue, ajoute 10 cm<sup>3</sup> de méthanol et 5 cm<sup>3</sup> de solution oxydante.

On évapore le méthanol, ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée en chlorure de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant. Après chromatographie du résidu sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétone (9-1)), on obtient 205 mg de produit que l'on cristallise dans l'isopropanol, on récupère 180 mg de produit attendu.

F = 145-146°C.

R<sub>f</sub> = 0,10 (éluant chlorure de méthylène-acétone (9-1)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O 1782-1727 cm<sup>-1</sup>

35 C≡N 2236 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques 1615-1592-1505-1493 cm<sup>-1</sup>

Spectre UV (EtOH)

Max. 258 nm ε = 17600

Infl. 285 nm

40 En opérant comme indiqué dans les exemples précédents, en utilisant le 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile préparé comme à l'exemple 8 de la demande de brevet européen n° 0 494 819 et les réactifs appropriés, on a obtenu les composés des exemples suivants :

**EXEMPLE 11 : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-((3-méthoxyphényl) méthyl) 1-imidazolidinyl 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

F = 88-89°C

rf = 0,21 (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle (7-3))

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

50 C=O 1779-1724 cm<sup>-1</sup>

C≡N 2238 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques 1614-1602-1588-1575-1504-1491

Spectre UV (EtOH)

Max. 260 nm ε = 16800

55 Infl. 210 nm ε = 28500

Infl. 280 nm ε = 8900

**EXEMPLE 12 : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-(4-morpholinyl) éthyl) 1-imidazolidinyl 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

Rf = 0,20 (éluant chlorure de méthylène-acétone (70-30))

5 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)C=O 1779-1725 cm<sup>-1</sup>C≡N 2235 cm<sup>-1</sup>Aromatiques 1616-1576-1505 cm<sup>-1</sup>morpholinyl 1117 cm<sup>-1</sup>

## 10 Spectre UV (EtOH)

Max. 261 nm ε = 14000

Infl. 277 nm ε = 6900

Infl. 286 nm ε = 3600

15 **EXEMPLE 13 : 4-(4,4-diméthyl 3-(2-hydroxyéthyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

## a) Préparation de l'isothiocyanate

20 A une solution de 22 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 1 cm<sup>3</sup> de thiophosgène on ajoute lentement 2,23 g de 1-trifluorométhyl-4-amino benzonitrile (préparé selon EP 0002892) on agite pendant 1 heure, extrait avec du chloroforme, lave à l'eau salée, sèche et évapore à sec sous pression réduite, on obtient 3 g de produit utilisé tel quel pour l'obtention de l'imine.

## 25 b) Obtention de l'imine

On mélange à température ambiante 5 g de l'isothiocyanate préparée ci-dessus dans 37 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane en présence du 1,5 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et ajoute en une fois 2,8 g de 2-[(2-hydroxy éthyl) amino] 2-méthyl propane nitrile, préparé comme indiqué dans la préparation donnée à l'exemple 22 de la demande de brevet européen n° 0 494 819, en solution dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. La température s'élève spontanément à 34°C. On laisse revenir à température ambiante en maintenant 1 heure sous agitation, évapore le solvant et chromatographie le résidu sur silice (éluant chlorure de méthylène-méthanol (7-3)).

On obtient 5,87 g de produit attendu (F = 181°C, après cristallisation dans l'isopropanol).

35 **EXEMPLE 14 : 4-(4,4-diméthyl 3-(2-hydroxyéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

On chauffe 1 heure au reflux 4,6 g de produit préparé à l'exemple 13 dans 65 cm<sup>3</sup> de méthanol en présence de 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On refroidit à température ambiante et verse sur 300 cm<sup>3</sup> d'eau glacée. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice (acétate d'éthyle-cyclohexane (1-1)), recueille les fractions rf = 0,14 et obtient après cristallisation dans le chlorure de méthylène et cyclohexane 4,37 g de produit attendu. F = 130°C.

45

Analyse C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S = 357,36

50

	C %	H %	F %	N %	S %
Calculé	50,42	3,95	15,95	11,76	8,97
Trouvé	50,3	3,9	15,9	11,6	8,9

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)OH 3626 cm<sup>-1</sup>C≡N 2236 cm<sup>-1</sup>55 C=O 1763 cm<sup>-1</sup>Aromatiques 1615-1578-1504 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 15 : 4-(4,4-diméthyl 3-(2-hydroxyéthyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) 5-<sup>3</sup>H benzonitrile****a) Préparation du benzonitrile tritié**

5

On mélange à température ambiante 15 mg de 2-trifluorométhyl 4-amino 5-bromo benzonitrile dans 200 µl d'acétate d'éthyle en présence de 6,5 µl de triéthylamine et 2 mg de palladium sur charbon actif puis introduit du tritium (1,42 bar). On filtre, rince à l'acétate d'éthyle et évapore à sec, à température ambiante et obtient environ 66,6 G.Bq (1,8 Ci) de produit.

10

**b) Préparation de l'isothiocyanate tritié.**

On ajoute 150 µl d'une solution à 10 % de thiophosgène dans le chloroforme au produit obtenu ci-dessus, dans 150 µl d'eau et agite 45 minutes à température ambiante. On dilue avec 0,5 ml d'eau et 1 ml de chloroforme, extrait au chloroforme, évapore le solvant sous pression réduite, reprend dans du toluène et obtient 50,7 G.Bq (1,37 Ci) de produit attendu que l'on conserve à -80°C.

15

**c) Préparation de l'imine tritiée.**

20

Après avoir éliminé le toluène du mélange ci-dessus, sous pression réduite, on ajoute 130 µl de tétrahydrofurane à 1 % de triéthylamine, ajoute 13 µl de 2-[(2-hydroxyéthyl) amino] 2-méthylpropane nitrile préparé comme indiqué à l'exemple 22 de la demande de brevet européen n° 0 494 819, puis de nouveau 130 µl de tétrahydrofurane à 1 % de triéthylamine. On agite 30 minutes à température ambiante et élimine les solvants sous pression réduite.

25

Préparation du 2-trifluorométhyl 4-amino 5-bromo benzonitrile utilisé au départ de l'exemple 15.

On refroidit à 0°C, une solution de 2-trifluorométhyl 4-amino benzonitrile (préparé selon EP 0002892) (5 moles) dans 25 cm<sup>3</sup> de méthanol et ajoute du brome (5,2 moles). On laisse revenir à température ambiante, agite 3 heures, alcalinise à l'aide de triéthylamine puis ajoute une solution aqueuse de thiosulfate de sodium. On élimine les solvants, extrait au chloroforme, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore le solvant pour obtenir le produit utilisé tel quel pour le stade suivant.

30

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

NH<sub>2</sub> 3612-3408 cm<sup>-1</sup>

C≡N 2230 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques 1621-1556-1506 cm<sup>-1</sup>

35

**EXEMPLE 16 : 4-(4,4-diméthyl 3-(2-hydroxyéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) 5-<sup>3</sup>H benzonitrile**

40

On chauffe à 100°C, le produit obtenu à l'exemple précédent dans 180 µl d'eau et ajoute 60 µl d'acide chlorhydrique 2N. On agite 5 minutes au reflux puis ajoute environ 600 mg de glace, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche et obtient 34,7 G.Bq (937 mCi) de produit. Après chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40)) on obtient 19 G.Bq (513 mCi) de produit attendu.

**EXEMPLE 17 : 4-(4,4-diméthyl 3-(3-hydroxypropyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

45

En opérant comme à l'exemple 22 de la demande de brevet européen n° 0 494 819 en utilisant au départ 2 g d'isothiocyanate préparé comme indiqué à l'exemple 13a) et 1,2 g de l'aminonitrile approprié, on obtient 1,70 g de produit attendu.

50

rf = 0,25 (chlorure de méthylène-acétone (65-35)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH 3630 cm<sup>-1</sup>

=NH 3314-1676 cm<sup>-1</sup>

C≡N 2235 cm<sup>-1</sup>

55

Aromatiques 1614-1578-1481 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 18 : 4-(4,4-diméthyl 3-(3-hydroxypropyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

En opérant comme à l'exemple 14 à partir de 240 mg de produit obtenu à l'exemple 17, on obtient 226 mg de produit attendu. F = 149-150°C.

Rf = 0,32 (éluant chlorure de méthylène-acétone (75-25)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH	3626 cm <sup>-1</sup>
C=O	1763 cm <sup>-1</sup>
C≡N	2236 cm <sup>-1</sup>
Aromatiques	1615-1580-1504-1483 cm <sup>-1</sup>

**EXEMPLE 19 : 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

En opérant comme à l'exemple 22 de la demande de brevet européen n° 0 494 819, en utilisant au départ 2 g d'isothiocyanate et 1,38 g de l'aminonitrile approprié, on obtient 2,08 g de produit attendu. rf = 0,25 (chlorure de méthylène-acétone (65-35)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH	3630 cm <sup>-1</sup>
=NH	3314-1675 cm <sup>-1</sup>
C≡N	2235 cm <sup>-1</sup>
Aromatiques	1614-1577-1504 cm <sup>-1</sup>

**EXEMPLE 20 : 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

En opérant comme à l'exemple 14, à partir de 300 mg de produit obtenu à l'exemple 19, on obtient 236 mg de produit attendu. F = 78-79°C.

Rf = 0,31 (éluant chlorure de méthylène-acétone (75-25)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH	3624 cm <sup>-1</sup>
C=O	1762 cm <sup>-1</sup>
C≡N	2237 cm <sup>-1</sup>
Aromatiques	1615-1580-1504 cm <sup>-1</sup>

Spectre UV (EtOH)

Max. 232 nm	ε = 19500
Max. 254 nm	ε = 24000
Infl.	266 nm

**EXEMPLE 21 : 4-(4,4-diméthyl 3-(2-méthoxyéthyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

En opérant comme à l'exemple 22 de la demande de brevet européen n° 0 494 819, en utilisant au départ 2,5 g d'isothiocyanate et 1,56 g d'aminonitrile appropriés, on obtient 2,36 g de produit attendu.

Rf = 0,23 (chlorure de méthylène-acétone (92,5-7,5)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

=NH	3314 cm <sup>-1</sup>
C≡N	2236 cm <sup>-1</sup>
Aromatiques	1614-1578-1504 cm <sup>-1</sup>
C=N	1675 cm <sup>-1</sup>

**EXEMPLE 22 : 4-(4,4-diméthyl 3-(2-méthoxyéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

En opérant comme à l'exemple 14, à partir du produit obtenu à l'exemple 21, on obtient le produit attendu. F = 98-99°C.

Rf = 0,32 (éluant chlorure de méthylène-acétone (99-1))

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)  
 C=O 1757 cm<sup>-1</sup>  
 C≡N 2236 cm<sup>-1</sup>  
 Aromatiques 1615-1580-1504 cm<sup>-1</sup>

5 Spectre UV (EtOH)  
 Max. 232 nm ε = 18200  
 Max. 254 nm ε = 22400  
 Inf. 265 nm

10 **EXEMPLE 23 : 4-(4,4-diméthyl 3-(1-méthyléthyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

En opérant comme à l'exemple 22 de la demande de brevet européen n° 0 494 819, en utilisant au départ 2,5 g d'isothiocyanate et 1,32 g de l'aminonitrile approprié, on obtient 880 mg de produit attendu.

15 R<sub>f</sub> = 0,20 (chlorure de méthylène-acétone (96-4)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)  
 =NH 3310-1675 cm<sup>-1</sup>  
 C≡N 2236 cm<sup>-1</sup>  
 Aromatiques 1614-1580-1504 cm<sup>-1</sup>

20 **EXEMPLE 24 : 4-(4,4-diméthyl 3-(1-méthyléthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

En opérant comme à l'exemple 14, à partir de 880 mg de produit obtenu à l'exemple 23 et 35 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 6N et après extraction au chloroforme, on obtient 744 mg de produit attendu. F = 203-204°C. R<sub>f</sub> = 0,45 (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle (1-1)).

25 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)  
 OH 3626 cm<sup>-1</sup>  
 C=O 1753 cm<sup>-1</sup>  
 30 C≡N 2232 cm<sup>-1</sup>  
 Aromatiques 1615-1580-1504 cm<sup>-1</sup>

Spectre UV (EtOH)  
 Max. 232 nm ε = 18900  
 Max. 235 nm ε = 22500  
 35 Inf. 273 nm

**EXEMPLE 25 : 3-(3,4-dichlorophényl 5,5-diméthyl 1-(3-hydroxypropyl) 4-imino 2-imidazolidine thione**

On opère comme à l'exemple 51 de la demande de brevet européen n° 0 494 819, à partir de 2,4 g d'isocyanate de 3,4-dichlorophényle et 1,6 g d'aminonitrile approprié. Après chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylèneacétone (64)), on obtient 2,16 g de produit attendu.

R<sub>f</sub> = 0,25

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)  
 OH 3630 cm<sup>-1</sup> + associé  
 45 C=NH 3294-1676 cm<sup>-1</sup> (F)  
 Aromatiques 1595-1569-1482 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 26 : 3-(3,4-dichlorophényl 5,5-diméthyl 1-(3-hydroxypropyl) 2-thioxo 4-imidazolidinone**

50 On opère comme à l'exemple 52 de la demande de brevet européen n° 0 494 819, en utilisant 0,88 g de produit obtenu à l'exemple 25 et 35 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 6N. Après extraction au chloroforme, on obtient 0,79 g de produit attendu. F = 202-203°C.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)  
 C=O 1753 cm<sup>-1</sup>  
 55 C≡N 2232 cm<sup>-1</sup>  
 Aromatiques 1615-1580-1504 cm<sup>-1</sup>  
 Spectre UV (EtOH)  
 Max. 232 nm ε = 18900

Max. 235 nm  $\epsilon = 22500$   
 Inf. 273 nm

**EXEMPLE 27 : 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) (5-<sup>3</sup>H) benzonitrile**

**a) 4-amino 2-(trifluorométhyl) (5-<sup>3</sup>H) benzonitrile**

On refroidit à -180°C et mélange sous atmosphère inerte: 16 mg de 2-trifluorométhyl 4-amino 5-bromo benzonitrile, 2 mg de palladium sur charbon actif  
 200 µl d'acétate d'éthyle,  
 6,5 µl de triéthylamine,  
 puis laisse sous atmosphère de tritium et ramène à 20°, la pression est alors de 1,68 bar.

On agite à fin d'absorption ( $p = 0,42$  bar), refroidit à -180°C, récupère l'excès de tritium, ramène à 20° puis  
 filtre, rince à l'acétate d'éthyle et concentre le filtrat à 40°C sous pression réduite.

On obtient 68 GBq. de produit attendu.

**b) 4-thioisocyanate 2-(trifluorométhyl) (5-<sup>3</sup>H) benzonitrile**

On mélange sous atmosphère d'argon :  
 34 GBq de dérivé amino tritié, préparé ci-dessus,  
 150 µl d'eau déminéralisée,  
 150 µl de solution de thiophosgène à 10 % dans le chloroforme.

On agite à 20°C durant 45 mn, décante, réextrait au chloroforme, sèche sur sulfate de magnésium, filtre  
 et concentre sous pression réduite.

Le thioisocyanate obtenu est utilisé tel quel pour le stade suivant.

**c) 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) (5-<sup>3</sup>H) benzonitrile**

Au thioisocyanate préparé au stade b), on mélange sous argon :  
 350 µl de tétrahydrofurane à 1 % de triéthylamine et  
 20 µl de propanonitrile préparé comme indiqué ci-dessous.

On agite 2 heures à 20°C et concentre à 20°C sous pression réduite.

L'imine est utilisée telle quelle pour le stade suivant.

**Préparation du 2-(4-hydroxybutylamino) 2-méthylpropanonitrile utilisé au stade c)**

On mélange 550 µl de cyanhydrine de l'acétone, 500 µl de 4-amino 1-butanol, agite 16 heures à 20°C, le  
 produit ainsi obtenu est utilisé tel quel pour le stade suivant.

**EXEMPLE 28 : 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) (5-<sup>3</sup>H) benzonitrile**

A l'imine préparée à l'exemple 27, on ajoute :  
 - 200 µl d'acide chlorhydrique 2N, porte au reflux 5 mn, ramène à 20°C, dilue par 1 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau et concentre sous pression réduite.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4)).

On obtient 2,8 GBq de produit attendu.

**EXEMPLE 29: 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzo (<sup>14</sup>C) nitrile**

**a) 4-amino 2-(trifluorométhyl) benzo (<sup>14</sup>C) nitrile**

On mélange, sous atmosphère d'azote 377 mg de cyanure cuivreux <sup>14</sup>C (9 GBq) et 1,0732 g de 4-bromo 3-(trifluorométhyl) benzénamine dans 8 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide.

On chauffe 4 heures au reflux, refroidit ensuite à 0°C, dilue par 20 cm<sup>3</sup> d'acétone et filtre l'insoluble. Le

filtrat est concentré à 70°C sous pression réduite. Le résidu est repris au chlorure de méthylène, filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite.

Le benzonitrile ( $^{14}\text{C}$ ) obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-cyclohexane (70-30)).

5 On obtient 0,558 g (6,62 GBq) de produit attendu.

**b) 4-thioisocyanate 2-(trifluorométhyl) benzo ( $^{14}\text{C}$ ) nitrile**

On mélange sous atmosphère d'azote :

10 189 mg de benzonitrile ( $^{14}\text{C}$ ) préparé au stade a)

2,7 cm<sup>3</sup> d'eau et

85 µl de thiophosgène.

On agite vigoureusement 5 mn, ajoute 30 µl de thiophosgène et agite une heure à 20°C, puis extrait au chloroforme, lave à l'eau, sèche et concentre sous pression réduite.

15 Le thioisocyanate obtenu est utilisé tel quel pour le stade suivant.

**c) 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzo ( $^{14}\text{C}$ ) nitrile**

20 Au thioisocyanate obtenu au stade b), on ajoute sous atmosphère d'azote, 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, le propanonitrile préparé comme indiqué ci-dessous en solution dans 1,5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 150 µl de triéthylamine.

On chauffe 30 mn au reflux et concentre sous pression réduite.

L'imine obtenue est utilisée telle quelle pour le stade suivant.

25

**Préparation du 2-(4-hydroxybutylamino) 2-méthylpropanonitrile utilisé au stade c**

On mélange 220 µl de cyanhydrine de l'acétone et 200 µl de 4-amino 1-butanol, agite 16 heures à 20°C, dilue par 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, sèche, filtre et concentre le filtrat sous pression réduite. Le propanonitrile obtenu est utilisé tel quel pour le stade suivant.

30

**EXEMPLE 30 : 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzo ( $^{14}\text{C}$ ) nitrile**

35 A l'imine obtenue à l'exemple 29, on ajoute :

6 cm<sup>3</sup> de méthanol et

1,6 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N.

On porte au reflux 45 mn, refroidit à 20°C, dilue par 10 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau et concentre sous pression réduite.

40 Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éluant éther-acétonitrile-cyclohexane (50-15-35)).

On obtient 328 mg de produit attendu.

**EXEMPLE 31 : 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-imino 2-oxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) (5- $^3\text{H}$ ) benzonitrile**

45

**a) 4-amino 2-(trifluorométhyl) (5- $^3\text{H}$ ) benzonitrile**

On opère comme au stade a) de l'exemple 27 en utilisant:

50 16 mg de 4-amino 5-bromo 2-trifluorométhyl benzonitrile,

2 mg de palladium sur charbon actif,

200 µl d'acétate d'éthyle,

6,5 µl de triéthylamine.

On obtient 68 GBq de produit attendu.

55

**b) 4-isocyanate 2-(trifluorométhyl) (5- $^3\text{H}$ ) benzonitrile**

On mélange sous atmosphère d'argon :



34 GBq de dérivé amino tritié, préparé ci-dessus,  
100 µl de phosgène à 20 % dans le toluène.

On porte une heure à 80°C, ajoute à nouveau 100 µl de phosgène et chauffe une heure à 80°C, on répète cette opération encore une fois puis concentre à 20°C, sous pression réduite.

5 L'isocyanate obtenu est utilisé tel quel pour le stade suivant.

**c) 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-imino 2-oxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) (5-<sup>3</sup>H) benzonitrile**

10 A l'isocyanate obtenu au stade b), on ajoute sous atmosphère d'argon :

200 µl de chlorure de méthylène,

50 µl de la solution chlorométhylénique de propanonitrile préparé comme indiqué ci-dessous et

20 µl de triéthylamine.

On agite 30 mn, ajoute à nouveau 50 µl de la solution de propanonitrile, agite encore 30 mn et concentre à 20°C sous pression réduite.

15 L'imine est utilisée telle quelle pour le stade suivant

**Préparation du 2-(4-hydroxybutylamino) 2-méthyl propanonitrile, utilisé au stade c)**

20 On mélange 220 µl de cyanhydrine de l'acétone et 200 µl de 4-amino 1-butanol, agite 16 heures à 20°C, dilue par 3 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et sèche sur sulfate de magnésium.

La solution décantée ainsi obtenue est utilisée telle quelle pour le stade suivant.

**EXEMPLE 32 : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(4-hydroxybutyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) (5-<sup>3</sup>H) benzonitrile**

A l'imine obtenue à l'exemple 31, on ajoute 200 µl de méthanol, 50 µl d'acide chlorhydrique 2N, porte au reflux 45 mn, ramène à 20°C, dilue par 1 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau et concentre à 20°C sous pression réduite.

30 Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (7-3 puis 5-5).

On obtient 16 GBq de produit attendu.

**EXEMPLE 33 : 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-imino 2-oxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzo (<sup>14</sup>C) nitrile**

**a) 4-amino 2-(trifluorométhyl) benzo (<sup>14</sup>C) nitrile**

40 On opère comme à l'exemple 29 stade a), en utilisant 377 mg de cyanure cuivreux <sup>14</sup>C, 1,0732 g de 4-bromo 3-trifluorométhyl benzénamine et 8 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide.

On obtient 0,558 g (6,62 GBq) de produit attendu.

**b) 4-isocyanato 2-(trifluorométhyl) benzo (<sup>14</sup>C) nitrile**

45 On mélange sous atmosphère d'azote 182,4 mg de benzonitrile (<sup>14</sup>C) (0,97 mmol), 2 cm<sup>3</sup> de dioxanne et 1 cm<sup>3</sup> de phosgène à 20 % dans le toluène.

La solution obtenue est portée 22 heures à 60°C, puis concentrée à 600 sous pression réduite.

L'isocyanate obtenu est utilisé tel quel pour le stade suivant.

**c) 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-imino 2-oxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzo (<sup>14</sup>C) nitrile**

55 A l'isocyanate préparé au stade b), on ajoute sous azote, 1,5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène (sur siliporite NK 30), le propanonitrile préparé comme à l'exemple 31, en solution dans 1,5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, 150 µl de triéthylamine.

On agite une heure à 20°C et concentre sous pression réduite.

L'imine est utilisée telle quelle pour le stade suivant.

**EXEMPLE 34 : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(4-hydroxybutyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzo (<sup>14</sup>C) nitrile** A l'imine obtenue à l'exemple 33, on ajoute :

5 cm<sup>3</sup> de méthanol et

1,2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1N, on porte au reflux 40 mn, ramène à 20°C, dilue par 10 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau et concentre sous pression réduite.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éluant éther-acétonitrile-cyclohexane (50-15-35)).

On obtient 289 mg (1,26 GBq) de produit attendu.

**EXEMPLE 35 : 4-(2,5-dioxo 4,4-diméthyl 3-(4-triphénylméthoxybutyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

On agite 16 heures à température ambiante 370 mg de produit obtenu à l'exemple 1, 307 mg de chlorure de trityle en présence de 10 mg de 4-diméthylaminopyridine, 0,25 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 4 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. On chauffe 4 heures à 40°C, verse dans l'eau, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche, élimine le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 75-25) et recueille 467 mg de produit attendu. rf = 0,25.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O	1778, 1725 cm <sup>-1</sup> (F)
C≡N	2235 cm <sup>-1</sup>
Aromatiques	1615, 1597, 1505, 1490 cm <sup>-1</sup>

**EXEMPLE 36 : 4-(2,5-dioxo 4,4-diméthyl 3-(4-phénylméthoxybutyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

A 370 mg de produit obtenu à l'exemple 1 en solution dans 4 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, on ajoute en plusieurs fois 48 mg d'hydru de sodium, agite 30 minutes, puis ajoute 0,12 cm<sup>3</sup> de bromure de benzyle et 40 mg d'iodure de tétrabutylammonium. Après 1 heure et demie de réaction, on ajoute la même quantité de chaque réactif, agite 1 heure, verse dans une solution aqueuse glacée de phosphate monopotassique et extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche, élimine le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 99-1) et obtient 140 mg de produit attendu. F = 75-76°C.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O	1779, 1725 cm <sup>-1</sup>
C≡N	2235 cm <sup>-1</sup>
Aromatiques	1615, 1580, 1505, 1497 cm <sup>-1</sup>

**EXEMPLE 37 : 4-[4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(4-méthoxybutyl) 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

A 370 mg de produit obtenu à l'exemple 1 en solution dans 3 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, on ajoute en plusieurs fois 50 mg d'hydru de sodium, agite 20 minutes, ajoute 0,06 cm<sup>3</sup> d'iodure de méthyle, agite 1 heure, ajoute de nouveau 50 mg d'hydru de sodium puis après 20 minutes 0,06 cm<sup>3</sup> d'iodure de méthyle. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 98-2) et obtient 135 mg de produit attendu. F = 80-81°C.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O	1779, 1725 cm <sup>-1</sup> (F)
C≡N	2234 cm <sup>-1</sup>
Aromatiques	1616, 1576, 1505 cm <sup>-1</sup>
OCH <sub>3</sub> ≈	2830 cm <sup>-1</sup>

**EXEMPLE 38 : 4-[3-(4-chlorobutyl) 4,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

On opère comme à l'exemple 2 en utilisant au départ 600 mg de produit obtenu à l'exemple 8 de la demande de brevet européen n° 0 494 819 et 660 mg de 1-chloro 4-iodobutane en solution dans 1 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide refroidie à +5°C. On obtient 604 mg de produit attendu. F = 80-81°C.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O 1779, 1725 cm<sup>-1</sup> (F)  
 C≡N 2238 cm<sup>-1</sup>  
 Aromatiques 1616, 1575, 1505 cm<sup>-1</sup>

5

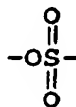
**EXEMPLE 39 : 4-[3-[4-[(méthylsulfonyl) oxy] butyl] 4,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

On ajoute 0,17 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthanesulfonyle à 740 mg de produit obtenu à l'exemple 1 en solution dans 7,4 cm<sup>3</sup> de pyridine et 24 mg de 4-diméthylaminopyridine. ON agite 1 heure, verse dans l'eau glacée, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, élimine par distillation la pyridine résiduelle, chromatographie le résidu sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 8-2) et obtient 771 mg de produit attendu.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O 1779, 1725 cm<sup>-1</sup>  
 C≡N 2235 cm<sup>-1</sup>  
 Aromatiques 1615, 1575, 1505 cm<sup>-1</sup>

20



25

1361, 1175 cm<sup>-1</sup>

## Spectre UV (EtOH)

max. 261 nm  $\epsilon = 14900$ .  
 infl. 279-297 nm

30

**EXEMPLE 40 : 4-(3-acétyl 4,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

On opère comme à l'exemple 2 en utilisant au départ 420 mg de produit préparé à l'exemple 8 de la demande de brevet européen n° 0 494 819 et deux fois 0,1 cm<sup>3</sup> de chlorure d'acétyle. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 98-2), on obtient 334 mg de produit attendu. F = 129-130°C.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O 1800, 1740, 1717 cm<sup>-1</sup>  
 C≡N 2240 cm<sup>-1</sup>  
 Aromatiques 1616, 1505 cm<sup>-1</sup>

40

## Spectre UV (EtOH)

max. 250 nm  $\epsilon = 12000$   
 infl. 274-284 nm

45

**EXEMPLE 41 : 4-(3-benzoyl 4,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

On opère comme à l'exemple 2 en utilisant au départ 300 mg de produit préparé à l'exemple 8 de la demande de brevet européen n° 0 494 819 et deux fois 0,12 cm<sup>3</sup> de chlorure de benzoyle en solution dans 0,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 8-2), on obtient 285 mg de produit attendu.

50

F = 179-180°C.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O 1800, 1780, 1746, 1699 cm<sup>-1</sup>  
 C≡N 2235 cm<sup>-1</sup>  
 Aromatiques 1617, 1600, 1580, 1504 cm<sup>-1</sup>

55

## Spectre UV (EtOH)

max. 250 nm  $\epsilon = 28500$   
 infl. 275 nm  $\epsilon = 6500$

infl. 263 nm  $\epsilon = 3850$

**EXEMPLE 42 : 4-[3-[diméthyl (1,1-diméthyléthyl) silyl] 4,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl] 2-(tri-fluorométhyl) benzonitrile**

On opère comme à l'exemple 2 en utilisant au départ 450 mg de produit préparé à l'exemple 8 de la demande de brevet européen n° 0 494 819 et 300 mg de chlorure de diméthyl t-butylsilyle dans 2 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 99-1), on obtient 527 mg de produit attendu. F = 147-148°C.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C≡N 2236 cm<sup>-1</sup>

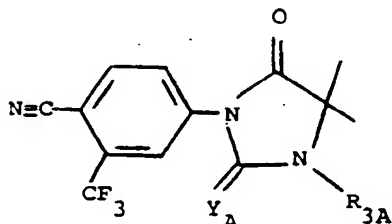
Aromatiques 1615, 1579, 1505 cm<sup>-1</sup>

Spectre UV (EtOH)

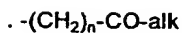
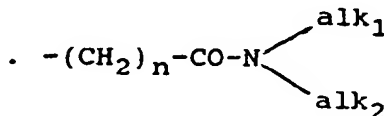
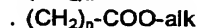
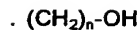
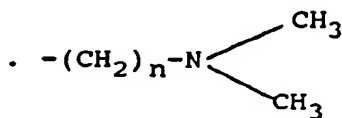
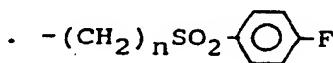
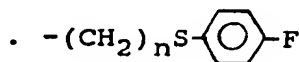
max. 258 nm  $\epsilon = 17000$

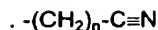
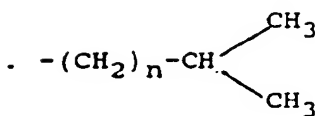
infl. 275-285 nm

En plus des produits décrits ci-dessus, les produits suivants constituent des produits pouvant être obtenus dans le cadre de la présente invention, à savoir les produits de formule :



dans laquelle Y<sub>A</sub> représente un atome d'oxygène ou de soufre et R<sub>3A</sub> a les valeurs suivantes :





alk, alk<sub>1</sub> et alk<sub>2</sub> représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone et n représente un nombre entier compris entre 1 et 4.

#### EXEMPLE 43 :

On a préparé des comprimés ayant la composition suivante:

- 4-(5-oxo-2-thioxo-3,4,4-triméthyl 1-imidazoliny) 100 mg
- 2-(trifluorométhyl) benzonitrile 300 mg
- Excipient q.s. pour un comprimé terminé à 300 mg

(Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

#### ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

##### 1) Etude de l'affinité des produits de l'invention pour le récepteur androgène

##### Récepteur androgène.

Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 180-200 g, castrés de 24 heures, sont sacrifiés, les prostates prélevées, pesées et homogénéisées à 0°C à l'aide d'un potter verre-verre, dans une solution tamponnée (Tris 10mM, saccharose 0,25M, PMSF (phénylméthanesulfonylfluoride) 0,1mM, Molybdate de sodium 20mM, HCl pH 7,4 ; auxquels on ajoute extemporanément 2mM de DTT (DL dithiothreitol), à raison de 1 g de tissu pour 8 ml de tampon.

L'homogénat est ensuite ultracentrifugé à 0°C, 30 minutes à 209 000 g. Des aliquotes du surnageant obtenu (=cytosol), sont incubées 30 minutes et 24 heures à 0°C, avec une concentration constante (T) de Testostérone tritiée et en présence de concentrations croissantes (0 à 2500.10<sup>-9</sup>M), soit de testostérone froide, soit des produits à tester. La concentration de Testostérone tritiée liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la méthode d'adsorption au charbon-dextran.

##### Calcul de l'affinité relative de liaison (ARL).

On trace les 2 courbes suivantes : le pourcentage de l'hormone tritiée liée B/T en fonction du logarithme de la concentration de l'hormone de référence froide et B/T en fonction du logarithme de la concentration du produit froid testé. On détermine la droite d'équation  $I_{50} = (B/T_{\text{max}} + B/T_{\text{min}}) / 2$ .

B/T max= % de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T).

B/T min= % de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T) en présence d'un grand excès d'hormone froide (2500.10<sup>-9</sup>M).

Les intersections de la droite  $I_{50}$  et des courbes, permettent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui inhibent de 50 % la liaison de l'hormone tritiée sur le récepteur.

L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminé par l'équation  $ARL = 100 (CH)/(CX)$ .

On obtient les résultats suivants exprimés en ARL.

Produit de référence (Testostérone) : 100

5	Produit des exemples	Incubation : 24 heures
10	1 14 20 22 24	31 163 300 81 28
15		

2) Détermination de l'activité androgène ou anti-androgène des produits de l'invention à l'aide du dosage de l'ornithine décarboxylase.

- Protocole de traitement

Des souris mâles SWISS âgées de 6 semaines, et castrées de 24 heures, reçoivent par voie orale ou percutanée les produits à étudier (suspension en méthyl cellulose à 0,5 % ou en solution dans l'éthanol), simultanément avec une injection sous-cutanée de Propionate de testostérone 3 mg/kg (solution dans l'huile de maïs) pour déterminer l'activité anti-androgène. L'activité agoniste est déterminée en l'absence de propionate de testostérone.

Le Propionate de testostérone est administré sous un volume de 10 ml/kg.

20 heures après les traitements, les animaux sont sacrifiés, les reins prélevés, puis homogénéisés à 0°C, à l'aide d'un broyeur téflon-verre dans 10 volumes de tampon Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) contenant 250 µM de phosphate de pyridoxal, 0,1 mM EDTA, et 5 mM de dithiothreitol. L'homogenat est ensuite centrifugé à 209000 g pendant 30 mn.

- Principe de dosage

A 37°C, l'ornithine décarboxylase rénale transforme un mélange isotopique d'ornithine froide et d'ornithine tritiée en putrescine froide et putrescine tritiée.

La putrescine est ensuite recueillie sur des papiers sélectifs, échangeurs d'ions. Après séchage, l'excès d'ornithine tritiée et froide non transformée est éliminé, par 3 lavages d'ammoniaque 0,1 M. Les papiers sont séchés, puis la radioactivité est comptée après addition de scintillant Aqualite.

Les résultats sont exprimés en fmoles ( $10^{-15}$  M) de putrescine tritiée formée/heure/mg de protéines.

Les résultats sont exprimés en % d'inhibition de l'ODL des témoins ne recevant que le propionate de testostérone.

Test A : les produits sont administrés par voie percutanée à 1,5 mg/kg sous un volume de 10 µl.

Test B : les produits sont administrés par voie orale à 1 mg/kg.

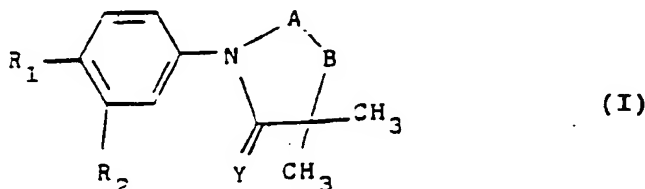
Test C : les produits sont administrés par voie orale à 3 mg/kg.

Produits des exemples	Test A	ODL Test B	Test C
1	40	36	
14	32		67
18	41		
20	78		
22	62		
24	35		
26	58		

**Conclusion :** Les tests indiqués ci-dessus montrent que les produits de l'invention testés possèdent une forte activité anti-androgène et sont dénués d'activité agoniste.

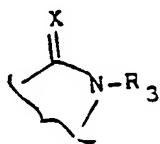
### Revendications

1) Les produits de formule générale (I) :

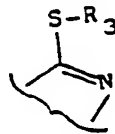


dans laquelle :

$R_1$  représente un radical cyano ou nitro ou un atome d'halogène,  
 $R_2$  représente un radical trifluorométhyle ou un atome d'halogène,  
 le groupement -A-B- est choisi parmi les radicaux



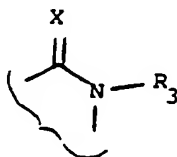
et



dans lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre et  $R_3$  est choisi parmi les radicaux suivants :

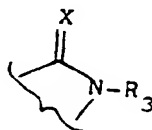
- un atome d'hydrogène,
- les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, aryle ou arylalkyle ayant au plus 12 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux hydroxy, halogène, mercapto, cyano, acyle ou acyloxy ayant au plus 7 atomes de carbone, aryle, O-aryle, O-aralkyle, S-aryle dans lesquels le radical aryle renfermant au plus 12 atomes de carbone est éventuellement substitué, et l'atome de soufre est éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, carboxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino ou un radical hétérocyclique comprenant 3 à 6 chaînons et renfermant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes de soufre, d'oxygène ou d'azote,
- les radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle étant de plus éventuellement interrompus par un ou plusieurs atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, les radicaux aryle et aralkyle étant de plus éventuellement substitués par un atome d'halogène, par un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy ou trifluorométhyle,

- les radicaux trialkylsilyle dans lesquels le radical alkyle linéaire ou ramifié comprend au plus 6 atomes de carbone,
  - les radicaux acyle ou acyloxy renfermant au plus 7 atomes de carbone,
- Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un radical =NH,
- à l'exception des produits dans lesquels le groupement A-B représente le radical :



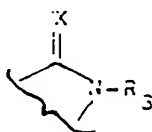
dans lequel X représente un atome d'oxygène et R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène et Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH et R<sub>2</sub> représente un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle et R<sub>1</sub> représente un radical nitro ou un atome d'halogène.

2) Les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, dans laquelle Y représente un atome d'oxygène, à l'exception des produits dans lesquels le groupement -A-B- représente le radical :



dans lequel X représente un atome d'oxygène et R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>2</sub> représente un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle et R<sub>1</sub> représente un radical nitro ou un atome d'halogène.

3) Les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ou 2 dans laquelle le groupement -A-B- représente le groupement :



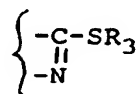
dans lequel X représente un atome de soufre et R<sub>3</sub> a la signification indiquée à la revendication 1.

4) Les produits de formule (I) selon la revendication 3, dans laquelle R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxy ou méthoxy.

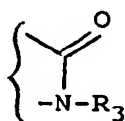
5) Les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical cyano ou un atome d'halogène.

6) Les produits de formule (I) selon la revendication 5, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome de chlore.

7) Les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ou 2, dans laquelle le groupement -A-B- représente un groupement :



ou un groupement :





dans lequel  $R_3$  représente un radical alkyle ou alkényle ayant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué et éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre éventuellement oxydé, ou  $R_3$  représente un radical aralkyle éventuellement substitué, ou un radical acyle ou un radical trialkylsilyle.

8) Les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 7, dans laquelle  $R_3$  représente un radical alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un atome d'halogène, un radical hydroxy, carboxy libre ou estérifié, un radical hétérocycle, un radical O-aralkyle ou S-aryle dans lequel le radical aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux alkoxy et l'atome de soufre est éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone.

9) Les produits de formule (I) selon la revendication 8, dans laquelle  $R_3$  représente un radical alkyle renfermant 2 à 4 atomes de carbone substitué par un atome de chlore ou par un radical éthoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl ou cyclopentyloxycarbonyl, 4-fluorophénylthio éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, morpholino, phénylméthoxy, triphénylméthoxy ou méthylsulfonyloxy.

10) Les produits de formule (I) selon la revendication 7, dans laquelle  $R_3$  représente un radical acétyle, benzoyle ou (1,1-diméthyléthyl) diméthylsilyle.

11) Les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 5, dont les noms suivent :

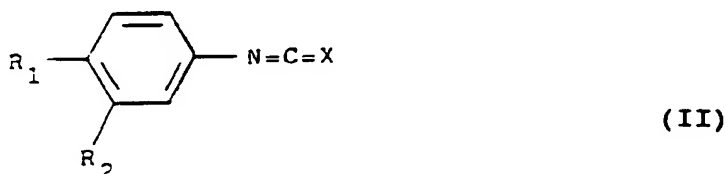
- le 4-[4,4-diméthyl 3-(2-hydroxyéthyl) 5-oxo 2-thio 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- le 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-oxo 2-thio 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

12) Les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1, 2, 7, 8 et 9, dont les noms suivent :

- l'acide 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinebutanoïque,
- le 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(4-hydroxybutyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

13) Procédé de préparation des produits de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que :

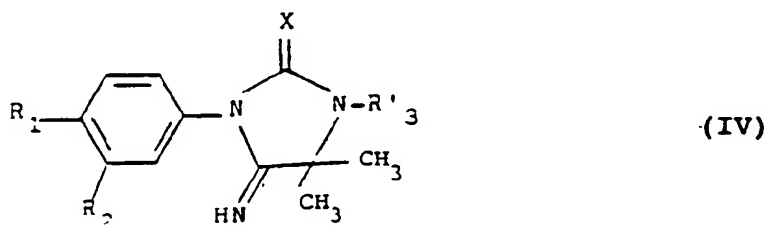
soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et X ont la signification indiquée ci-dessus, avec un produit de formule (III) :



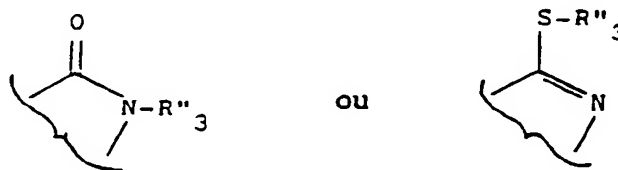
dans laquelle  $R'_3$  a les valeurs indiquées ci-dessus pour  $R_3$  dans lequel les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et étant entendu que si  $R_1$  représente un radical nitro ou un atome d'halogène, si  $R_2$  représente un atome d'halogène ou un radical  $CF_3$  et X représente un atome d'oxygène,  $R'_3$  ne peut pas représenter un atome d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule (IV) :



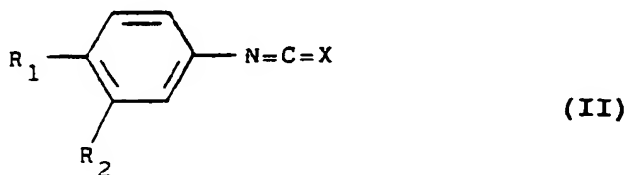
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , X et  $R'_3$  ont la signification précédente, produits de formule (IV) que, si nécessaire ou si

désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R'_3$  ;
- b) réaction d'hydrolyse du groupement  $>C=NH$  en fonction cétone et le cas échéant transformation du groupement  $>C=S$  en groupement  $>C=O$  ;
- c) réaction de transformation du ou des groupements  $>C=O$  en groupement  $>C=S$  ;
- d) action sur les produits de formule (IV) dans laquelle  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène, et après hydrolyse au groupement  $>C=NH$  en fonction cétone d'un réactif de formule  $Hal-R''_3$  dans laquelle  $R''_3$  a les valeurs de  $R'_3$  à l'exception de la valeur hydrogène et Hal représente un atome d'halogène pour obtenir des produits de formule (I) dans laquelle le groupement -A-B- représente le groupement



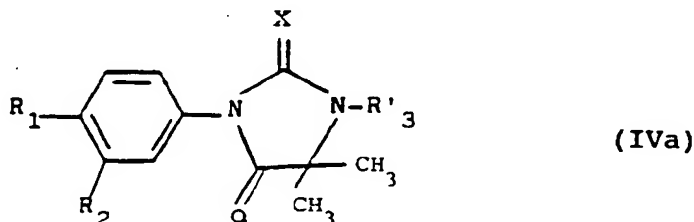
dans lesquels  $R''_3$  a la signification indiquée précédemment puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R''_3$  ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification, soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et X ont la signification indiquée ci-dessus, avec un produit de formule (III') :



dans laquelle  $R'_3$  a la signification indiquée ci-dessus et Q représente soit un atome de métal alcalin par exemple le sodium ou un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (IVa) :



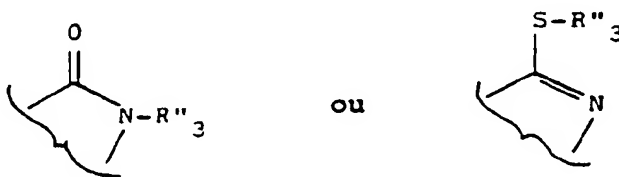
dans laquelle X,  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R'_3$  ont la signification indiquée ci-dessus que si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R'_3$  ;
- b) réaction de transformation du ou des groupements  $>C=O$  en groupement  $>C=S$  ou le cas échéant du groupement  $>C=S$  en groupement  $>C=O$  ;

c) action sur les produits de formule (IVa) dans laquelle  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène, d'un réactif de formule  $\text{Hal-R}''_3$  dans laquelle  $R''_3$  a les valeurs de  $R'_3$  à l'exception de la valeur hydrogène et Hal représente un atome d'halogène pour obtenir des produits de formule (I) dans laquelle le groupement -A-B- représente le groupement :

5

10

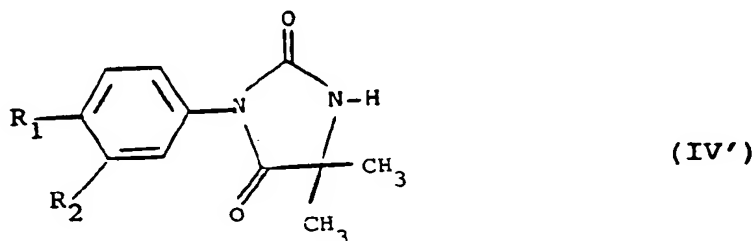


15

dans lesquels  $R''_3$  a la signification indiquée précédemment puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R''_3$ , ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification, soit l'on fait agir un réactif de formule  $\text{Hal-R}''_3$  dans laquelle Hal et  $R''_3$  ont les valeurs indiquées précédemment sur un produit de formule (IV') :

20

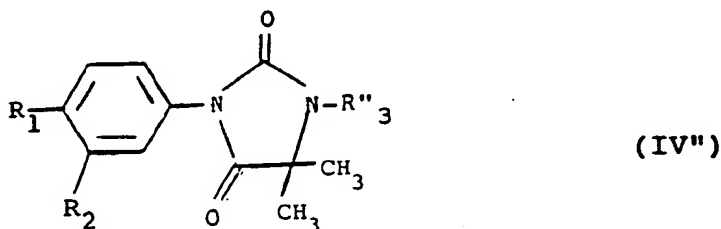
25



30 pour obtenir un produit de formule (IV'') :

35

40



produit de formule (IV'') que, si nécessaire ou si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes dans un ordre quelconque :

45

a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R''_3$  puis le cas échéant action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification ;

b) réaction de transformation du ou des groupements  $>\text{C}=\text{O}$  en groupements  $>\text{C}=\text{S}$ .

14) A titre de médicaments, les produits de formule (I) tels que définis aux revendications 1 à 10, pharmaceutiquement acceptables.

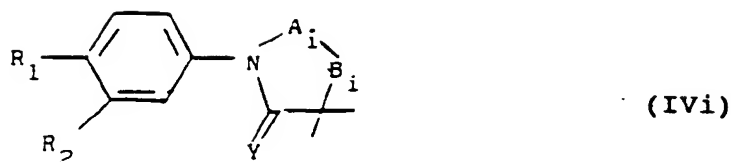
15) A titre de médicaments, les produits de formule (I) tels que définis à la revendication 11 ou 12.

50

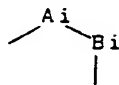
16) Les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une quelconque des revendications 13 et 14.

17) A titre de produits industriels nouveaux, les produits de formule (IVi) :

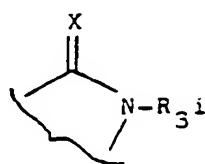
55



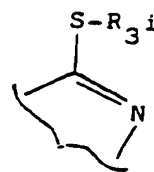
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $Y$  ont les significations indiquées à la revendication 1 et le groupement :



15 est choisi parmi les radicaux :



et



25 dans lesquels  $X$  représente un atome d'oxygène ou de soufre et  $R_{3i}$  est choisi parmi les valeurs de  $R_3$  comportant une fonction réactive protégée.

30

35

40

45

50

55



Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande  
EP 93 40 1361

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.5)
A	EP-A-0 091 596 (CELAMERCK) *Document complet*	1-17	C07D233/86 C07D235/02 C07D233/88
A	EP-A-0 001 813 (HOFFMANN-LA ROCHE) *Document complet*	1-17	C07D233/84 C07D233/74
A	EP-A-0 436 426 (ROUSSEL-UCLAF) *Document complet*	1-17	
A	FR-A-2 075 751 (SUMITOMO) *Document complet*	1-17	
A	US-A-4 473 393 (KRISHEN L. NAGPAL) *Document complet*	1-17	
A	US-A-4 753 957 (HAK-FOON CHAN) *Document complet*	1-17	
A	US-A-B379038 (ARTHUR MAGNANI) *Document complet*	1-17	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 81, no. 7, 19 Août 1974, Columbus, Ohio, US; abstract no. 34559b, 'sumitomo' page 149 ;colonne L ; * abrégé *	1-17	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5) C07D
D,A	& JP-A-7 387 030 (SUMITOMO)	1-17	
D,A	FR-A-2 329 276 (ROUSSEL-UCLAF) *Document complet*	1-17	
P,X	EP-A-0 494 819 (ROUSSEL-UCLAF) *Document complet*	1-17	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 21 Octobre 1993	Examineur LUYTEN, H
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 180 (01/93) (PUBLISHED)